

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : **58-210034**

(43)Date of publication of application : **07.12.1983**

---

(51)Int.Cl. **C07C 33/02**

**C07C 29/74**

**C07C 67/00**

**C07C 69/007**

**C08F 8/12**

---

(21)Application number : **57-093432** (71)Applicant : **KURARAY CO LTD**

(22)Date of filing : **31.05.1982** (72)Inventor : **KINUHATA KOICHI  
TAKIGAWA TETSUO  
OKADA MASAFUMI  
MIZUNO MASAO  
NISHIDA TAKUJI**

---

**(54) PREPARATION OF POLYPRENYL COMPOUND**

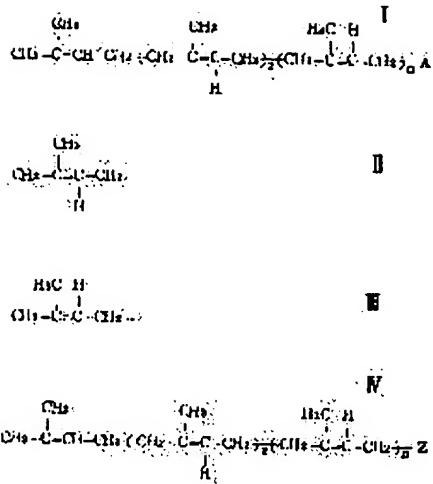
(57)Abstract:

PURPOSE: To facilitate the phase separation in saponifying an extract solution, obtained from a plant body, and containing a polypropenyl compound, and separating a polypropenol by the phase separation to obtain the polypropenol, by treating an organic layer of the reaction solution with an aqueous solution of an acid having a specific pH.

CONSTITUTION: An extract, obtained by extracting a leaf of a gymnosperm, e.g. a plant of the family Pinaceae or Taxodiaceae with an organic solvent, preferably a fat-soluble solvent having

$\leq 20.7$  dielectric constant, and containing a polypropenyl compound of formula I (formula II is the trans-type isoprene unit; formula III is the cis-type isoprene unit; n is an integer 10W19; A is OH or acetoxy) is saponified to separate a polypropenol of formula IV (Z is OH or acyloxy), which is if necessary purified by the esterification, and returned to the compound of formula II. The organic layers of the reaction solutions in the respective stages are brought into contact with an aqueous solution of an acid having 0.1W2.5 pH and separated into the organic layer and aqueous layer to separate the aimed compound from the organic layer.

---



⑨ 日本国特許庁 (JP) ⑩ 特許出願公開  
 ⑪ 公開特許公報 (A) 昭58—210034

|   |                    |  |
|---|--------------------|--|
| ⑥Int. Cl. <sup>3</sup><br>C 07 C 33/02<br>29/74<br>67/00<br>69/007<br>C 08 F 8/12 | 識別記号<br>7457-4H    | ④公開 昭和58年(1983)12月7日<br>発明の数 1<br>審査請求 未請求 |
|   | 6556-4H<br>7308-4J | (全 12 頁)                                   |

⑫ポリブレニル化合物の製造方法

⑬特 願 昭57—93432  
 ⑭出 願 昭57(1982)5月31日  
 ⑮發明者 衣幡晃一  
     倉敷市酒津1652  
 ⑯發明者 滝川哲夫  
     倉敷市酒津1660  
 ⑰發明者 岡田雅文

倉敷市酒津1625  
 ⑱發明者 水野雅夫  
     倉敷市下庄335-18  
 ⑲發明者 西田卓司  
     倉敷市倉敷ハイツ3-9  
 ⑳出願人 株式会社クラレ  
     倉敷市酒津1621番地  
 ㉑代理 人 弁理士 本多堅

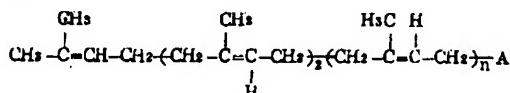
明細書

1. 発明の名称

ポリブレニル化合物の製造方法

2. 特許請求の範囲

1. 有機溶媒を用いて植物体から抽出された一  
 般式

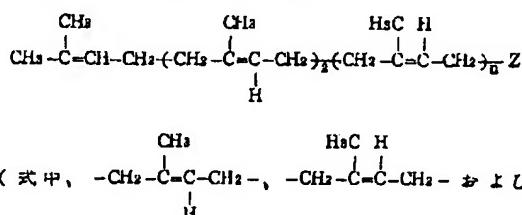


(式中、  $-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}=\text{C}-\text{CH}_2-$  はトランス型イソブレン

単位を表わし、  $-\text{CH}_2-\overset{\text{H}_3\text{C}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}=\text{C}-\text{CH}_2-$  はシス型イソブレン単位を表わし、  $n$  は 10~19 の整数を表わし、  $\text{A}$  はヒドロキシル基またはアセトキシ基を表わす。)

で示されるポリブレニル化合物の少なくとも 1  
 頭を含有する抽出物をケン化処理したのちポリ  
 ブレノールを分離し、必換に応じてポリブレノ  
 ルをポリブレニルエステルに転化し、あるいは

はさらに該ポリブレニルエステルをポリブレノ  
 ルに戻すことにより一般式



$\text{Z}$  は上記定義のとおりであり、  $\text{Z}$  はヒドロキシル基またはアシルオキシ基を表わす。)

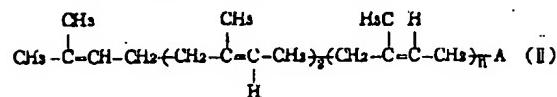
で示されるポリブレニル化合物を製造するに際し、 上記反応の 1 またはそれ以上において得られた反応液の有機層を pH 0.1~2.5 の酸水溶液で処理したのち有機層と水性層とを分離し、 该有機層からポリブレニル化合物を回収することを特徴とするポリブレニル化合物の製造方法。

2. が知取または供試である特許請求の範囲  
 第 1 項記載の製造方法。

3. 発明の詳細を説明

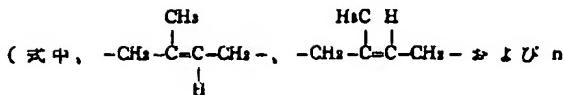
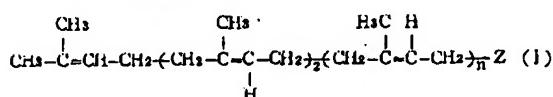
本説明はポリブレニル化合物の製造方法に関する

する。さらに詳しくは、本発明は、有機溶媒を用いて植物体から抽出された一般式(II)



(式中、 $-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}=\text{C}-\text{CH}_2-$ はトランス型イソブレン単位を表わし、 $-\overset{\text{H}_3\text{C}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}=\text{C}-\text{CH}_2-$ はシス型イソブレン単位を表わし、nは10~19の整数を表わし、Aはヒドロキシル基またはアセトキシ基を表わす。)

で示されるポリブレニル化合物の少なくとも1種を含有する抽出物をケン化処理したのちポリブレノールを分離し、必要に応じて該ポリブレノールをポリブレニルエステルに転化し、あるいはさらに該ポリブレニルエステルをポリブレノールに戻すことにより一般式(I)

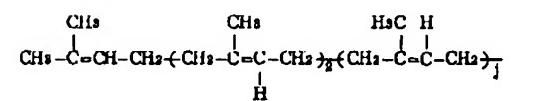


は上記定義のとおりであり、Zはヒドロキシル基またはアシルオキシ基を表わす。)

で示されるポリブレニル化合物を製造するに際し、上記反応の1またはそれ以上において得られた反応液の有機層と水性層とを分離し、該有機層からポリブレニル化合物を回収することを特徴とするポリブレニル化合物の製造方法に関する。

一般式(I)で示されるポリブレニル化合物は文献未載の新規化合物であつて、たとえば医薬、化粧料などの原料として有用であり、とくに哺乳類ドリコール類の合成中間体として有用である。

ドリコール類は1960年にJ.F.Pennockらによつてブタの肝臓からはじめて単離され[Nature(London), 186, 470 (1960) 参照]、のちにこのものは一般式(A)

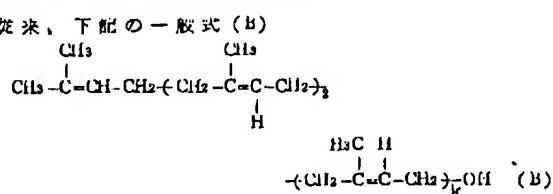


(式中、 $-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}=\text{C}-\text{CH}_2-$ はトランス型イソブレン単位を表わし、 $-\overset{\text{H}_3\text{C}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}=\text{C}-\text{CH}_2-$ はシス型イソブレン単位を表わす。本明細書中ににおいて以下同様。)で示される構造を有するポリブレノール同族体の総合物であつて、式(A)中のシス型イソブレン単位の数を表わすnは一般に12から18まで分布し、j=14, 15および16の3種の同族体が主体となつていることが明らかにされた[R.W.Keenan et al., Biochemical Journal, 166, 505 (1977) 参照]。ドリコール類はブタの肝臓のみならず、哺乳動物体内に広く分布しており、生体の生命維持の上で極めて重要な機能を果していることが知られている。例えば、J.B.Harfordらは子牛やブタの臍内

白膜質を用いる in vitro 試験により、外因性ドリコールがマンノースなどの糖成分の脂質への取り込みを促進し、その結果、生体の生命維持のうえで重要な膜蛋白質の形成を増大させる作用を持つことを明らかにしている[Biochemical and Biophysical Research Communication, 76, 1036 (1977) 参照]。ドリコール類によるかかる脂質への糖成分の取り込み促進効果は成長期の生体におけるよりも既に成熟している動物において顕著であることから、老化防止の点でのドリコール類の働きが注目されている。また、R.W.Keenanらは幼年期などの急速に成長を続いている生体にとつては外からドリコールを摂取し、自己の体内で生合成して得られるドリコールを補うことが実質であると述べている[Archives of Biochemistry and Biophysics, 179, 634 (1977) 参照]。さらに、赤松らはラットの再生肝中のドリコールリン酸エ斯特ルを定量し、その量が正常な肝よりも著しく減少しており、肝組織での粗蛋白の合成機能が大巾に低下していることおよび外からドリコールリン酸エ斯特ルを加え

ると該機能が改善されることを見出した〔第54回日本生化学会大会(1981年)において発表〕。

上記のようにドリコール類は生体にとって極めて重要な機能を司る物質であり、医薬品またはその中间体として有用であるが、従来その入手は容易でなく、例えばゾタの肝臓10kgから複雑な分離操作を経てやつと0.6gのドリコールが得られるに過ぎない〔F.W.Burgos et al., Biochemical Journal, 88, 470(1963)参照〕。ドリコール類を全合成することは、それらの複雑で特異な分子構造から明らかかのように現在の有機合成の技術では困難のことである。合成中间体を天然物に依存し、これに簡単な合成化学的処理を加えるのみでドリコール類を得ることができるならば有利であるが、従来そのような好都合な物質は見出されていない。従来、下記の一般式(B)



れること、該ポリブレニル画分が前記ベッラブレノールタイプの構造を有しシス型インプレン単位数が11~19個であるポリブレノール類および/またはそれらのエステル類を主成分とすること、したがつて該ポリブレニル化合物群は哺乳類ドリコール類の合成原料として極めて有用であることを見出した。また、カルテノイド、ステロイド、グリセロイド、スフィンゴリビド、フラボノイド、クロロフィルなどの不純物を多量に含有する抽出物から目的とするポリブレニル化合物を簡便に分離精製するには、まず該抽出物をケン化処理後ポリブレノールを分離し、該ポリブレノールをポリブレニルエステルに転化して該エステルの形で精製し、必要に応じ該精製ポリブレニルエステルを再びポリブレノールに戻す方法が有効であることも見出された。

しかしながら、上記のケン化反応またはエステル生成反応の後に通常の操作方法に従つて反応液に必须に記し水と不溶しない有機溶媒または/および水を添加して有機層と水性層とに分離し、有

(但し、k=4~6)で示されるポリブレノール類(これらはベッラブレノール類と呼ばれている)がシラカンバ(*Betula verrucosa*)から採取し得ることは知られているが、これらからシス型インプレン単位の数が14, 15および16のものを主体とするドリコール類を合成することは現在の有機合成技術ではほとんど不可能である。

本発明者らおよびその共同研究者らは、先に、イチヨク(*Ginkgo biloba*) ; ヒマラヤスギ(*Cedrus deodara*)、アカマツ(*Pinus densiflora*)、クロマツ(*Pinus thunbergii*)などのマツ科植物; スギ(*Cryptomeria japonica*)、メタセコイア(*Metasequoia glyptostroboides*)などのスギ科植物; ヒノキ(*Chamaecyparis obtusa*)、イブキ(*Juniperus chinensis*)などのヒノキ科植物など裸子植物の葉から有機溶媒によつて抽出した抽出物を必要に応じケン化および/またはエステル化したのち、クロマトグラフイー、分別溶解放その他の適当な分離法によつて処理することにより長鎖ポリブレニル画分が得ら

機層からポリブレニル化合物を回収する際、該有機層および水性層のいずれにも溶解しない浮遊物質が多く存在することによつて有機層と水性層との間の明瞭な界面の形成が妨げられ、両層の分離が著しく困難になるという現象がしばしば認められた。

本発明者らはこの問題点を解決すべく試験時を重ねた結果、前記反応液の有機層をpH 0.1~2.5の酸水浴液で処理すればその後の分液操作が著しく容易になると見出し、本発明を完成するに至つた。

本発明方法において用いる酸としてはたとえば塗酸、硫酸、リン酸などの無機酸、クエン酸、コハク酸、酢石酸などの有機酸を例示することができます。なかでも塗酸および硫酸がとくに好適である。使用する酸水浴液中に水に可溶性の有機溶媒たとえばメタノール、エタノール、アセトンなどを適量配合することも可能である。酸水浴液のpHは0.1~2.5の範囲内であることが重要であつて、これよりも大きいpH値の酸水浴液で処理した

場合には有機層と水性層との層分離を改善する効果に乏しく、また pH 0.1 未満の強酸性の水溶液を用いると被処理有機層中の一般式(I)で示されるポリブレニル化合物が不都合な反応を起し分解する傾向がある。

本発明に従う酸水溶液処理は、(I)植物体から得られた前記ポリブレニル化合物含有抽出物のケン化処理液の反応液、(II)該ケン化反応液から回収された前記ポリブレノールをポリブレニルエステルに転化するためのエステル生成反応後の反応液、および(III)該ポリブレニルエステルをポリブレノールに戻すための反応後の反応液のいずれの段階の反応液の有機層に対してても行うことができる。好ましくは上記(I)の反応液またはこれと上記(II)および/または(III)の反応液の有機層に対して行われる。ただし、酸水溶液処理を複数回行う場合、第2回目以降の酸処理は pH 値が 2.5 より大きい弱酸性の水溶液を用いて行なつてもよいことがある。酸水溶液による処理は通常一般に前記反応液の有機層とこれに対しても 0.1 ~ 10 倍(容積)

の pH 0.1 ~ 2.5 の酸水溶液とを約 0 ~ 50 °C 舒適には温湯風呂またはその近辺の温度においてたとえば攪拌、振とうなどによつて約 1 ~ 30 分間良好な接触状態におくことによつて行われる。この処理の後、有機層と水性層とが分離され、得られた有機層からそれに含まれるポリブレニル化合物が回収される。1つの反応後の同一有機層について酸水溶液処理とこれに続く分離操作とを2回またはそれ以上繰り返して行なつてもよい。

一般式(II)で示されるポリブレニル化合物の少なくとも1種を含有する植物体たとえば前記した裸子植物の葉から該ポリブレニル化合物を抽出するためには脂溶性の有機溶媒が用いられ、かかる脂溶性の有機溶媒としては、一般に既定数(6)が 3.2.7 以下、好ましくは 2.6.0 以下、さらに好ましくは 2.0.7 以下のものが好適であり、具体的には下記に例示する溶媒がそれぞれ単独または2種もしくはそれ以上の混合溶媒として使用できる。

(a) 酸化水素類：例えば、石炭エーテル、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、ベンゼン、トルエ

ン、キシレンなど。

(b) ハロゲン化炭化水素類：例えば、クロロホルム、塩化メチレン、四塩化炭素、四塩化エタン、バーコロルエチレン、トリクロルエチレンなど。

(c) エステル類：例えば、酢酸メチル、酢酸エチル、プロピオン酸エチルなど。

(d) エーテル類：例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど。

(e) ケトン類：例えば、アセトン、メチルエチルケトン、ジエチルケトン、ジイソプロピルケトンなど。

(f) アルコール類：例えば、メチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコール、ブチルアルコールなど。

使用する溶媒の選択にあたつては、一般式(II)のポリブレニル化合物を選擇的に高効率で抽出し、それ以外の物質はできるだけ抽出しないものが望ましく、かかる観点からすれば、上記溶媒中、炭

化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エステル類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテルの如き極性の低いエーテル類およびケトン類が特に好適である。

抽出溶媒の使用量は臨界的なものではなく、用いる溶媒の種類、抽出すべき植物の種類、部位、状態等に応じて広範に変えることができるが、一般には抽出に供する植物体 1 直量部(乾燥直量部)当り約 1 ~ 約 100 直量部、好ましくは 5 ~ 50 直量部、さらに好ましくは 10 ~ 30 直量部の範囲内で用いることが有利である。

抽出は上記の溶媒中に植物体を浸漬し、必要に応じて連続的または間欠的に攪拌することにより行なうことができる。抽出時の温度も臨界的なものではなく、用いた溶媒の種類や量等の条件に応じて広範に変えることができるが、一般には約 0 °C から溶媒の凝固温度までの温度を用いることができ、通常は室温で充分である。かかる条件下に抽出は普通 1 ~ 10 日間行なうのが有利である。

抽出処理液の放置液は植物体その他の固形分を

除去したのち必要に応じて溶媒を除去して機械液とする。かくして得られる抽出物をそのままケン化処理に供することができるが、所望により該抽出物を適宜前処理によりある程度精製したのちケン化処理に供することもできる。この前精製には後述する分別溶解放法および/またはクロマトグラフイーがとくに好適に用いられる。この前精製によつて炭化水素溶媒（たとえばロー・ヘキサン）に不溶な夾雑物および/またはタール分を除去しておくと後の精製が容易となる。

ケン化処理は、自体公知の方法および条件を用いて行うことが可能であり、たとえば含水率約1~20重量部程度の含水メタノールまたは含水エタノール中に水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムを溶解させた溶液（アルカリ金属水酸化物濃度は好ましくは約0.1~30重量部とすることができる）100重量部に対して上記の抽出物を約5~50重量部の割合で加えて約25~90°Cで約0.5~5時間反応させればよい。

ケン化処理後、ケン化反応液から一般式(I)に

おいてZ-OHであるポリブレノールを主成分とする画分（ポリブレノール画分）を分離回収する。このポリブレノール画分の分離回収は通常好ましくは次の方法により行われる。すなわち、まずケン化反応液を実質的に水と混和しない有機溶媒で抽出し、有機層と水性層とに分離する。ここで用いられる有機溶媒としては、例えば石油エーテル、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、クロロホルム、塩化メチレン、四塩化炭素、四塩化エタン、ベーカロルエチレン、トリクロルエチレンなどのハロゲン化炭化水素類、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、プロピオニ酸エチル、プロピオニ酸ブチル、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジエチルエーテル、メチルイソブチルケトン、ジイソブチルケトンなどを挙げることができる。これら抽出溶媒の使用量は臨界的ではないが、一般にケン化反応化合物に対して5倍（重量）から100倍（重量）が好適である。この抽出に際し、水は有機層と水性層とが層分離を生じるために必要な

最少量以上存在すればよいが、通常有機層と水性層との容積比が1:10~10:1となるような割合で用いることが好ましい。

この抽出一分離に際し、本発明に従つて上記の水性層をpH0.1~2.5の酸水溶液とするならば該有機層と水性層との分離が著しく容易となる。

上記のようにして得られる有機層を必要に応じ溶媒を除去した後、クロマトグラフイー、分別溶解放法、分子蒸留法またはこれらの方法の2種もしくはそれ以上の組合せからなる分離工程に付してポリブレノール画分を回収することができる。

上記分離工程におけるポリブレノールが含有されている画分の確認は、メルク社製溶剤クロマト用プレート（シリカゲル60 F<sub>254</sub>被覆；層の厚さ0.25mm）を用いガフロー・ヘキサンと酢酸エチルとの容積比で9:1の混合溶媒を展開溶媒とする溶剤クロマトグラフイー（10cm展開）において標準物質としてのソラネシルアセテートのR<sub>f</sub>値が0.40~0.45となる条件下に0.18~0.25の範囲内のR<sub>f</sub>値のところにスポットが存在するか否かに

より行なうことができる。しかして、以下の説明において溶剤クロマトグラフイーのR<sub>f</sub>値を旨とする場合には、特にことわらない限り、上記条件下に測定した値を意味することを了解すべきである。

上記分離工程において使用しうるクロマトグラフイー、分別溶解放法、分別溶媒沈殿法および分子蒸留法の各方法の操作はそれ自体公知のものであり、本発明においても公知の方法に準じて行なうことができる。各方法の詳細については文献の引用を以つて説明に代え、ここには特に注意すべき点のみを記載する。

(A)クロマトグラフイー〔例えは、H. Helfman, "Chromatography", Reinhold Publish Co., New York (1961) 参照〕

抽出物が少量の場合には溶剤クロマトグラフイーおよび担体クロマトグラフイーが適当であるが、大量の抽出物の処理にはカラムクロマトグラフイーが好適である。使用しうるクロマトグラフイー用担体としては、シリカゲル、アルミナ、フロリジル、セライト、活性炭、セルロースなどが挙げ

られ、中でもシリカゲルが好適である。

シリカゲルカラムを使用して分離操作を行なう場合の脱脂溶媒としては、例えば、ヘキサン／酢酸エチル（容積比 95 : 5 ~ 80 : 20）、ヘキサン／ジイソブロビルエーテル（容積比 95 : 5 ~ 80 : 20）、石油エーテル／酢酸メチル（容積比 95 : 5 ~ 80 : 20）、石油エーテル／イソブロビルアルコール（容積比 99 : 1 ~ 90 : 10）、ベンゼン／ジエチルエーテル（容積比 95 : 5 ~ 80 : 20）、ベンゼン／酢酸エチル（容積比 98 : 2 ~ 80 : 20）などの混合溶媒系あるいはクロロホルム、メチレンクロリドなどが挙げられる。

(B) 分別溶解法 [ 例えば、 L.C. Craig, "Technique of Organic Chemistry", Vol. 13, Interscience, (1951) 参照 ]

前記一般式 (I) のポリブレノールはベンゼン、ヘキサンのような非極性溶媒に易溶であり、一方、メタノールや水などの極性溶媒には難溶であるので、前記抽出試験植物を上記非極性溶媒に溶解し、ついで該非極性溶媒と非極性の極性溶媒で洗浄

することによつて、極性溶媒に易溶な不純物を大幅に除去することができる。本方法で好適に使用される非極性溶媒としては、例えば、石油エーテル、ベンゼン、ヘキサン、ヘプタン、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素系溶媒およびメチレンクロリド、クロロホルムなどのハログン化炭化水素系溶媒が好適である。また、かかる非極性溶媒と非混和性の極性溶媒としては例えば水あるいはメタノールが好適である。

(C) 分別冷凍沈殿法 [ 例えば、 E.W. Berg, "Physical and Chemical Methods of Separation" Chapter 14, 15, McGraw-Hill, New York (1963) 参照 ]

前記一般式 (I) のポリブレノールは約 -10°C 以下で固化する。従つて、抽出物を -10°C 以下、好ましくは約 -15 ~ 約 -30°C に冷却下に放置し、目的物を固化させたのち固 - 液分離することによつて、かかる温度で固化しない不純物から精製することができる。しかしながら、該ポリブレノールはあまり強れた結晶性を有さず、ワックス状固体となるため、本方法により完全に精製すること

は難しい。なお、逆にポリブレノール中に存在する結晶性の不純物を優先的に析出させて除去することも可能である。

(D) 分子蒸留法 [ 例えば、 G. Durrows, "Molecular Distillation", Clarendon Press, Oxford (1960) 参照 ]

前記一般式 (I) のポリブレノールは分子量が大きいため、分子蒸留法を用いることによつて低分子量の不純物を除去することができる。例えば  $10^{-3}$  ~  $10^{-5}$  mmHg の真空中において 100 ~ 200°C の加熱条件下に分子蒸留して、低分子留分と高分子留分とに分割される。このとき、高分子留分に目的物質は保持され、低分子量不純物を大幅に除去することができる。

これら分離法の 2 種もしくはそれ以上の組合せを用いることもできる。例えば、クロマトグラフ - 分別溶解法；クロマトグラフ - 分別冷凍沈殿法と分別溶解法；クロマトグラフ - 分別冷凍沈殿法と分別溶解法と分子蒸留法；クロマトグラフ - 分子蒸留法と分別溶解法；クロマトグラフ - 分子蒸留法と分別溶解法；クロマトグラフ - 分別溶解法と分子蒸留法；クロマトグラフ - 分別溶解法と分別冷凍沈殿法；

マトグラフィーと分子蒸留法；分子蒸留法と分別溶解法；分子蒸留法と分別溶解法と分別冷凍沈殿法などの組合せを用いることができる。

好ましい実施試験の 1 つにおいては、前記ケン化処理後有機溶媒で抽出された抽出物をカラムクロマトグラフ - 分別溶解法によつて処理することにより、前記溶出クロマトグラフ - 分別溶解法において Rf 値が 0.18 ~ 0.25 となる画分（ポリブレノール画分）を分離取得する。かくして得られるポリブレノール画分を一旦ポリブレニルエスチルに転化し、該ポリブレニルエスチルの形で精製すると簡単な操作で容易に高純度に精製することができる。ポリブレノールをポリブレニルエスチルに転化するためには、ポリブレノールを酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸などの低級脂肪族モノカルボン酸またはそれらの反応性誘導体例えば無水酢酸のごとき無水物またはアセナルクロリドのごとく酸ハライドとエステル化反応させ、あるいはポリブレノールを酢酸メチル、酢酸エチル、プロピオン酸メチルなどの低級脂肪族モノカ

ルゴン酸低級アルキルエステルとエステル交換反応されればよい。これらエステル化反応およびエステル交換反応は自体公知の方法および条件を用いて行うことができる。たとえばエステル化反応は次のようにして行うことができる。すなわちポリブレノール部分とこれに含まれるポリブレノール 1 モルあたり約 0.8 ~ 1.0 モル、好ましくは 1 ~ 5 モルの前記既無水物または酸ハライドとを好ましくはベンタノン、ヘキサン、ペンゼン、トルエン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテルなどの適当な溶媒の存在下、ビリジン、トリエチルアミンなどの適当な塩基の存在下に約 -30 ~ +80 °C、好ましくは 0 ~ 30 °C で反応させればよい。また、エステル交換反応はたとえば次のようにして行うことができる。すなわち前記のごとき低級脂肪族モノカルボン酸の低級アルキルエステルとポリブレノールとを前記の存在下または無溶媒で、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの適当なエステル交換触媒の存在下に 50 ~ 200 °C、好ましくは 80 ~ 150 °C で反応させればよい。

精製されたポリブレニルエステルは、必然に而し、加水分解によつて再びポリブレノールに転化される。この加水分解反応は公知の高級アルコールのエステル類を加水分解するために有用であることが知られている種々の方法により行うことができる。好適には、ポリブレニルエステルをメタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール中でポリブレニルエステル 1 モルあたり約 1 ~ 10 モルのアルカリ金属水酸化物とくに水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムと共に加熱攪拌することによつて実施される。別法としてポリブレニルエステルをジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどの溶媒中でポリブレニルエステルに対して 0.25 ~ 5.0 モル当量の水素化アルミニウムリチウムと共に塩基またはその近傍の温度で反応させることによつてもポリブレノールに転化することができる。

これらの反応後、反応液から有機層を分離し、水洗、乾燥および脱水などの簡単な処理を行ふことにより一般式 (I) で示されるポリブレノール

これらのエステル生成反応により得られた反応液の有機層を本発明に従つて pH 0.1 ~ 2.5 の酸水溶液で処理するならば、該有機層と水性層との層分離は著しく容易であり、酸水溶液に同様な成分を除去された有機層が得られる。

このようにして得られた有機層に含まれるポリブレニルエステルの精製には先に述べたクロマトグラフィー、分別浴解法、分別冷凍沈殿法、分子蒸留法などを単独または 2 種以上組合せて用いることができるが、クロマトグラフィーの使用がとくに好適である。クロマトグラフィーの好ましい実施例はポリブレノール部分を得るために用いる分離方法に関して前記したものと同様である。大量のポリブレニルエステルを精製するには、たとえばシリカゲルカラムおよび族間触媒としてたとえばヘキサン / 酢酸エチル ( 容量比 99 : 1 ~ 90 : 10 )、ヘキサン / ジイソプロピルエーテル ( 容量比 99 : 1 ~ 90 : 10 ) などを用いてカラムクロマトグラフィーにより精製するのが簡便であり、とくに好ましい。

を回収することができる。上記反応液からの有機層の分離が困難な場合には該有機層を pH 0.1 ~ 2.5 の酸水溶液で処理することにより有機層と水性層との分離は著しく容易になる。

かくして得られたポリブレノールがその同族体混合物である場合、所望によりさらに例えば分配型高速液体クロマトグラフィーによつて個々の同族体成分を分取することもできる。このようにして得られるポリブレノールまたはそれらの混合物はクロロフィル、カロチノイド、ステロイド、グリセリド、スフィンゴリビド、フラボノイドなどの着色性不純物をほとんど含有せず、たとえば唯乳頭トリコール酸の合成中間体として使用するのに好適である。

以下、本発明を実施例によりさらに詳しく述べる。なお、実施例中の IR 分析は試験で測定し、NMR 分析は TMS を内部標準として測定した。FD-MASS 分析 ( 密封遮離法質量分析 ) の値は <sup>1</sup>H、<sup>13</sup>C、<sup>18</sup>O として補正した値である。

## 実施例 1

11月初旬に倉敷市内で採取したイチヨウの葉10kg(未乾燥重量)を約50℃で5時間熱風乾燥したのち室温(約10℃)でローヘキサン/アセトン=4/1(容積比)の混合溶媒80ml中に浸漬して1週間抽出した。この抽出液から溶媒を留去し黒かつ色の液状物を得た。このものをメタノール400ml、水40mlおよび水酸化ナトリウム25gと共に2時間65℃に加熱攪拌したのち、室温に冷却し、ヘキサン(500ml)を加えて抽出し、水性層のpHを調べながら3量目の塩酸水溶液を添加して水性層のpHを約2に調整し、約2分間よく振とうしたのちヘキサン層と水性層とを分離し、ヘキサン層を約100mlの飽和食塩水で3回水洗したのち無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して黒かつ色の液状物を得た。ついでこの液状物を約1kgのシリカゲルを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによりローヘキサン/酢酸エチル=95/5(容積比)の混合溶媒を用いて処理することにより、ローヘキサン/酢酸エチル=9/1

(容積比)の混合溶媒を用いたシリカゲル薄層クロマトグラフィー[メルク社製 TLC plate (silica gel 60F<sub>254</sub> precoated 膜厚 0.25mm)]を使用して10cm展開においてRf=0.21となる部分を分離して21.5gの赤かつ色の液状物を得た。この薄層クロマトグラフィーにおいてソラネシルアセテートは0.4-1のRf値を示した。

次いでこの液状物をビリジン20g、ローヘキサン300ml中に溶解し、室温で搅拌しながら無水酢酸25gを滴下し、樹下完了後、一夜室温で搅拌した。得られた反応混合物にpH約1.0の塩酸水溶液100mlを加えて約2分間振とうしたのち有機層と水性層とを分離した。有機層と水性層との層分離性は良好であつて、両層間に明瞭な界面が形成され、両層の分液操作は極めて容易であつた。得られた有機層を飽和食塩水約100mlで3回洗浄した。このときの有機層と水性層との層分離性は良好であつた。(なお、比較のため前記塩酸水溶液処理を行わなかつた場合には、水洗のため水を添加して振とうしたところ有機層と水性層の間にま

たかつて浮遊物が多量に生じ、層分離は極めて不良であつた。)飽和食塩水による洗浄後の有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ローヘキサンを留去して赤かつ色の液状物を得た。この液状物を約1kgのシリカゲルを用いたシリカゲルカラムによりローヘキサン/酢酸エチル=97/3(容積比)の混合溶媒を用いて処理することにより、前記と同じシリカゲル薄層クロマトグラフィーにおいてRf=0.53となる部分を分離して黄色液状物17.5gを得た。このものはIR分析、<sup>1</sup>H-NMR分析ならびにFD-MASS分析の結果、一般式(I)においてZ=OCOCH<sub>3</sub>であるポリブレニルアセテートを主成分とするものであることが確認された。

次いでこの液状物をメタノール200ml、水20mlおよび水酸化ナトリウム5gと共に2時間65℃で加熱搅拌したのち室温に冷却し、ローヘキサン約500mlを加えて振とう後、静置するとヘキサン層と水性層との層分離性はかなり良好であつたが両層の界面付近に少量の浮遊物が認められた。この混合物にさらに3量目の塩酸水溶液を加えて水

性層をpH約2に調整し、約1分間振とう後静置するともはや浮遊物は認められなかつた。ヘキサン層と水性層とを分離し、得られたヘキサン層を約100mlの飽和食塩水で3回洗浄したのち無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ローヘキサンを留去して淡黄色液状物を得た。この液状物を約1kgのシリカゲルを用いたシリカゲルカラムによりローヘキサン/酢酸エチル=95/5(容積比)の混合溶媒を用いて処理することにより、前記と同じシリカゲル薄層クロマトグラフィーにおいてRf=0.21となる部分を分離して16.3gの淡黄色液状物を得た。

この淡黄色液状物をシリカゲルμ-Porasilを充填剤としローヘキサン/酢酸エチル=97/3(容積比)の混合溶媒を展開液として用いた吸着型高選択性クロマトグラフィーおよびシリカゲルμ-Bondapak-C<sub>18</sub>を充填剤としアセトン/メタノール=70/30(容積比)の混合溶媒を展開液として用いた分配型高選択性クロマトグラフィーによる分析を行なつた結果、目的とする一般式(I)で示

されるポリブレノール以外のピークは殆んど検出されず、99%以上の割合を有することが確認された。

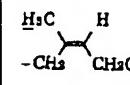
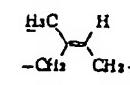
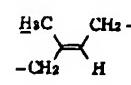
また、メルク社製セミ分取用高速液体クロマトカラム LiChrosorb RP 18-10 を用いアセトン/メタノール = 90/10 (容量比) の混合溶媒を展開液とし、示差屈折計を検出器として用いた高速液体クロマトグラフィー分析を行い、得られたクロマトグラムにおける各ピークの面積比率を求めた結果は下記のとおりであつた。

| ピーク番号 | シス型イソブレン単位数(n) | 面積比率(%) |
|-------|----------------|---------|
| 1     | 11             | 0.3     |
| 2     | 12             | 1.0     |
| 3     | 13             | 6.0     |
| 4     | 14             | 25.4    |
| 5     | 15             | 39.5    |
| 6     | 16             | 19.1    |
| 7     | 17             | 6.2     |
| 8     | 18             | 1.7     |
| 9     | 19             | 0.8     |

この高速液体クロマトグラフィーを用いて上記の油状物から各成分を分取し、質量分析、赤外線吸収スペクトル、<sup>1</sup>H-NMRスペクトルおよび<sup>13</sup>C-NMRスペクトルによりそれらの成分が一般式(I)で示される構造を有するポリブレノールであることを確認した。

各成分についての FD-MASS の結果ならびに<sup>1</sup>H-NMR の δ 値を表 1 IC, <sup>13</sup>C-NMR の δ 値を表 2 にまとめて示した。

## 表 1

| n の 値<br>(シス型イソブレン単位の数) | FD-MASS<br>(m/e) | <sup>1</sup> H-NMR δ (ppm) |          |                     |                    |  |   |   |
|-------------------------|------------------|----------------------------|----------|---------------------|--------------------|--|---|---|
|                         |                  | =CHCH <sub>2</sub> OH      | -CH-     | -CH <sub>2</sub> OH | -CH <sub>2</sub> - |  |  |  |
|                         |                  | 測定値                        | 計算値      |                     |                    |  |   |   |
| 11                      | 970 970          | 5.44 (t)                   | 5.13 (b) | 4.08 (d)            | 2.04 (b)           | 1.74   | 1.68  | 1.60  |
| 12                      | 1038 1038        | 5.44 (t)                   | 5.12 (b) | 4.08 (d)            | 2.04 (b)           | 1.74   | 1.68  | 1.60  |
| 13                      | 1106 1106        | 5.43 (t)                   | 5.12 (b) | 4.08 (d)            | 2.04 (b)           | 1.74   | 1.68  | 1.60  |
| 14                      | 1174 1174        | 5.44 (t)                   | 5.12 (b) | 4.08 (d)            | 2.04 (b)           | 1.74   | 1.68  | 1.60  |
| 15                      | 1242 1242        | 5.44 (t)                   | 5.13 (b) | 4.08 (d)            | 2.04 (b)           | 1.74   | 1.68  | 1.60  |
| 16                      | 1310 1310        | 5.44 (t)                   | 5.14 (b) | 4.08 (d)            | 2.04 (b)           | 1.74   | 1.68  | 1.60  |
| 17                      | 1378 1378        | 5.44 (t)                   | 5.13 (b) | 4.08 (d)            | 2.04 (b)           | 1.74   | 1.68  | 1.60  |
| 18                      | 1446 1446        | 5.43 (t)                   | 5.13 (b) | 4.08 (d)            | 2.04 (b)           | 1.74   | 1.68  | 1.60  |
| 19                      | 1514 1514        | 5.44 (t)                   | 5.13 (b) | 4.08 (d)            | 2.04 (b)           | 1.74   | 1.68  | 1.60  |

(注) <sup>1</sup>H-NMRデータ中、(b)は幅広シグナル、(d)は二重線シグナル、(t)は三重線シグナルを意味する。

表 2

| n の 値<br>(シス型イソブレン単位の数) | <sup>13</sup> C - N M R δ (ppm) |        |                     |                                    |                                    |                                    |                                    |                                      |                      |                                      |                                      |
|-------------------------|---------------------------------|--------|---------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|----------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
|                         | >C-                             | -CH-   | -CH <sub>2</sub> OH | CH <sub>3</sub><br>CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub><br>H | CH <sub>3</sub><br>CH <sub>2</sub> H | CH <sub>3</sub><br>CH <sub>2</sub> H |
| 11                      | 135.17                          | 125.09 | 59.00               | 39.77                              | 32.27                              | 32.04                              | 26.47                              | 23.42                                | 25.67                | 17.64                                | 15.98                                |
| 12                      | 135.17                          | 125.10 | 58.99               | 39.78                              | 32.28                              | 32.05                              | 26.47                              | 23.42                                | 25.66                | 17.64                                | 15.98                                |
| 13                      | 135.16                          | 125.08 | 58.99               | 39.78                              | 32.27                              | 32.05                              | 26.48                              | 23.42                                | 25.67                | 17.65                                | 15.99                                |
| 14                      | 135.17                          | 125.09 | 59.00               | 39.77                              | 32.27                              | 32.04                              | 26.47                              | 23.42                                | 25.66                | 17.64                                | 15.97                                |
| 15                      | 135.15                          | 125.12 | 58.99               | 39.78                              | 32.29                              | 32.05                              | 26.49                              | 23.42                                | 25.65                | 17.65                                | 15.99                                |
| 16                      | 135.15                          | 125.11 | 58.98               | 39.77                              | 32.28                              | 32.05                              | 26.49                              | 23.42                                | 25.65                | 17.64                                | 15.98                                |
| 17                      | 135.15                          | 125.12 | 59.00               | 39.77                              | 32.29                              | 32.05                              | 26.49                              | 23.41                                | 25.66                | 17.65                                | 15.99                                |
| 18                      | 135.16                          | 125.10 | 58.98               | 39.77                              | 32.29                              | 32.05                              | 26.48                              | 23.41                                | 25.64                | 17.64                                | 15.99                                |
| 19                      | 135.15                          | 125.10 | 58.98               | 39.78                              | 32.28                              | 32.05                              | 26.49                              | 23.42                                | 25.65                | 17.65                                | 15.98                                |

## 実施例 2 ~ 3 および比較例 1 ~ 2

10月末に倉敷市内で採取したイチヨウの葉10kg(未乾燥重歴)を約40℃で24時間熱風乾燥したのち室温(約15℃)でクロロホルム80ml中に1週間浸漬して抽出した。この抽出液からクロロホルムを留去して得た粗抽出物中に石油エーテル5mlを加えて不溶性成分を分離し、沪液を濾過後クロロホルムを脱脂浴剤として用いてシリカゲルカラムにより分離し約34gの油状物を得た。この油状物にアセトン約400mlを加えてアセトン可溶成分を溶解し、得られた混合物を分離し、分離を繰り返し、得られた油状物(31.8g)の各7.8をメタノール100ml、水10mlおよび水酸化ナトリウム4gとともに65℃に2時間加熱攪拌した。ついで室温に冷却し、減圧下に濾過し、ジエチルエーテル150mlを加え、さらに塩酸水浴液を加えて水性層のpHを表3に記載の所定値に調整し、約2分間はげしく振とうしたのち有機層と水性層とを分けた。このときの相分離性は表3に記載したとおりであつた。また、上記酸水浴液処理に対する水

リブレノールの安定性を調べるために該処理液の有機層について1H分析を行なつた結果は表3に記載のとおりであつた。

実施例2および3においては上記の有機層を約100mlの飽和食塩水で3回洗浄したのち約350gのシリカゲルを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィー[カーヘキサン/インプロピルエーテル=90/10(容量比)の混合浴媒を使用]により分離精製して実施例1ICにおけると同様のポリブレノール同族体混合物(純度90%以上)をそれぞれ4.4g(実施例2)および4.3g(実施例3)を得た。

表 3

|      | 水性層のpH | 相分離性                     | 1H分析結果                    |
|------|--------|--------------------------|---------------------------|
| 比較例1 | 0.01   | 良                        | ポリブレノールのOH基に起因する吸収が消失した。  |
| 実施例2 | 0.5    | 良                        | ポリブレノールのOH基に起因する吸収が確認された。 |
| 実施例3 | 2.0    | 良                        | 同 上                       |
| 比較例2 | 5.0    | 不良<br>(浑浊物が多い)<br>(生成した) | 同 上                       |

## 実施例4

6月下旬に倉敷市内で採取したヒマラヤスギの葉10kg(未乾燥重量)を約40℃で24時間熱風乾燥したのち室温(約15℃)でクロロホルム80ml中に浸漬して抽出した。この抽出液からクロロホルムを留去して得た濁液中に石油エーテル5mlを加えて不溶性成分を浮別し、沪液を濁液中クロロホルムを展開浴媒として用いてシリカゲルカラムにより分離し、カーヘキサン/酢酸エチル=9/1(容量比)の混合浴媒を用いたシリカゲル薄層クロマトグラフィー[メルク社製薄層クロマト用プレート(シリカゲル60 F<sub>254</sub>被覆;層の厚さ0.25mm)を使用し、10cm展開]においてRf値0.52を示す画分として約28gの油状物を得た。なお、上記薄層クロマトグラフィーにおいてソラネシルアセテートはRf値0.41を示した。この油状物にアセトン約400mlを加えてアセトン可溶成分を溶解し、併られた混合物を沪過し、沪液を濁液し、得られた油状物をメタノール400ml、水40mlおよび氷酸化ナトリウム20gと共に2時間65

℃に加熱したのちメタノールを留去し、残留物にジエチルエーテル(500ml)を加え、さらに1質量%塩酸水溶液を加えて水性層のpHを約1.5に調節し、約5分間よく振とうしたのちエーテル層と水性層とを分けた。このときの層分離性は良好であつた。(なお、比較のため硫酸水溶液処理を行わない場合にはエーテル層と水性層との両層にわたつて多量の浮遊物が生じ、層分離性は不良であつた。) 分離したエーテル層を約100mlの水で3回洗浄したあと無水硫酸ナトリウムで乾燥し、浴媒を留去して23.2gの油状物を得た。ついで、この油状物を約1kgのシリカゲルおよびカーヘキサン/ジイソプロピルエーテル=90/10(容量比)の混合浴媒を用いて分離し、上記の薄層クロマトグラフィーにおいてRf値0.19を示す画分として22.1gの油状物を得た。この油状物は90%以上の純度を有するポリブレノールであり、このものについて実施例1と同様の方法で測定した分子量分布は下記のとおりであつた。

| nの値 | 面積比率(%) |
|-----|---------|
| 11  | 0.76    |
| 12  | 2.06    |
| 13  | 7.00    |
| 14  | 24.32   |
| 15  | 38.54   |
| 16  | 19.22   |
| 17  | 5.18    |
| 18  | 1.39    |
| 19  | 0.54    |

実施例1と同様に高沸液体クロマトグラフィーを用いて上記の油状物から各成分を分取し、質量分析、IR分析、NMR分析を行なつた結果、それらの成分は一般式(I)においてZ=OHであるポリブレノールであることが確認された。

なお、前記1%硫酸水溶液にかえて3%塩酸水溶液または10質量%濃度のクエン酸水溶液を用いて水性層のpHを約2.0に調整した場合にも同様に層分離性は著しく改善され、前記と同様の結果が得られた。

## 実施例5

12月上旬に倉敷市内で採取したアカマツの葉10kg(未乾燥重量)を約50℃で24時間熱風乾燥したのち室温(約10℃)でクロロホルム中に1週間浸漬して抽出した。この抽出液を実施例4と同様に処理した(ただし、1%硫酸水溶液にかえて3%塩酸水溶液を用いた)ところ、ケン化鉄の有機層の酸水溶液処理による層分離性改善効果は顕著であり、最終精製物として純度90%以上のポリブレノール4.3gを得た。このものについて実施例1と同様の方法で測定した分子量分布は下記のとおりであつた。

| nの値 | 面積比率(%) |
|-----|---------|
| 10  | 2.4     |
| 11  | 3.0     |
| 12  | 9.9     |
| 13  | 32.2    |
| 14  | 34.3    |
| 15  | 11.5    |
| 16  | 2.5     |
| 17  | 2.2     |
| 18  | 1.6     |

実施例1と同様に高速液体クロマトグラフィーを用いて上記の油状物から各成分を分取し、質量分析、IR分析、NMR分析を行なつた結果、それらの成分は一般式(I)においてZ-OHであるポリブレノールであることが確認された。

特許出願人 株式会社 クラレ  
代理人 弁理士 本多 駿

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**